

اثر تک دوز آمینوفیلین داخل وریدی در پیشگیری از سردرد در بیماران تحت بی حسی نخاعی: کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور

دکتر سیدابراهیم صادقی^۱، محمد نبی رحیمیان^۲، رحیمه رزهی^۳، دکتر غلامرضا عبداللهی فرد*^۴

۱- استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز و استادیار واحد بین الملل دانشگاه علوم پزشکی شیراز واحد کیش. ۲- کارشناس ارشد بیهوشی و عضو هیأت علمی دانشکده پرستاری و مامایی حضرت فاطمه (س) دانشگاه علوم پزشکی شیراز. ۳- کارشناس پرستاری، بیمارستان شهیدمطهری مرودشت. ۴- استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

چکیده

زمینه و هدف: یکی از عوارض نسبتاً شایع بی حسی نخاعی، سردرد پس از سوراخ شدن پرده سخت شامه [Post dural puncture headache (PDPH)] می باشد. این مطالعه به منظور تعیین اثر تک دوز آمینوفیلین داخل وریدی در پیشگیری از سردرد بعد از سوراخ شدن شامه در بیماران تحت بی حسی نخاعی برای سزارین انتخابی انجام شد.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی، ۱۲۰ بیمار تحت سزارین انتخابی با بی حسی نخاعی در بیمارستان شهیدمطهری مرودشت طی سال ۱۳۸۷ مطالعه شدند. پس از کلامپ نمودن بندناف نوزاد، به ۶۰ نفر از بیماران (گروه مداخله) آمینوفیلین وریدی به میزان $1/5 \text{ mg/kg/body weight}$ به آهستگی تجویز شد. در ۶۰ بیمار (گروه دارونما) از نرمال سالین استفاده گردید. بیماران در زمان های ۱، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از اتمام عمل از لحاظ بروز سردرد ارزیابی شدند.

یافته ها: میزان بروز سردرد پس از سوراخ شدن پرده سخت شامه طی ۲۴ ساعت اول پس از عمل در ۵ درصد از بیماران گروه مداخله و ۳۱ درصد از بیماران گروه دارونما دیده شد ($P < 0/001$). میزان PDPH در ۴۸ ساعت پس از عمل در بیماران گروه مداخله و دارونما به ترتیب ۵ و ۲۳/۳ درصد تعیین شد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/004$).

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که استفاده از آمینوفیلین داخل وریدی به میزان $1/5$ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در بی حسی نخاعی، سردرد را به طور معنی داری کاهش می دهد.

کلید واژه ها: سزارین، بی حسی نخاعی، آمینوفیلین، سردرد بعد از سوراخ شدن سخت شامه

* نویسنده مسئول: دکتر غلامرضا عبداللهی فرد، پست الکترونیکی: medvcr@sums.ac.ir

نشانی: شیراز، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، تلفن و نمابر: ۲۳۳۶۶۴۸ (۰۷۱۱)

وصول مقاله: ۸۷/۱۲/۱۳، اصلاح نهایی: ۸۸/۱۲/۱۸، پذیرش مقاله: ۸۸/۱۲/۲۴

مقدمه

یکی از عوارض نسبتاً شایع بی‌حسی نخاعی، سردرد پس از سوراخ شدن پرده سخت شامه (PDPH) (Post dural puncture headache) می‌باشد. معمولاً سردرد طی سه روز اول پس از انجام بی‌حسی نخاعی ایجاد شده و ۶۶ درصد موارد در ۴۸ ساعت اول بروز می‌نماید (۱). سردرد پس از پارگی سخت شامه سردردی وضعیتی است که با ایستادن بدتر و با دراز کشیدن بهتر می‌شود. شیوع آن در جوان‌ها و افراد قدبلند بیشتر است. با افزایش قطر سوزن مورد استفاده و تعداد دفعات تلاش برای انجام بی‌حسی نخاعی، احتمال وقوع این سردرد بیشتر می‌شود (۲).

معمولاً سردرد در ناحیه پس‌سری احساس شده و به گردن، جلوی سر و پشت چشم‌ها نیز می‌تواند گسترش یابد. علائم دیگری همچون تهوع، اختلال بینایی و گاه کاهش شنوایی نیز رخ می‌دهد (۳). روش‌های مختلفی برای درمان این نوع سردرد به کار برده شده است که از آن جمله می‌توان به تجویز متیل‌گزانترین‌ها مثل کافئین و تئوفیلین اشاره کرد. به دلیل بازگرداندن حجم از دست رفته مایع مغزی نخاعی اتساع عروقی رخ داده که می‌تواند دلیل احتمالی بروز سردرد باشد. به نظر می‌رسد که مشتقات متیل‌گزانترین‌ها از جمله آمینوفیلین موجب انقباض عروق و به دنبال آن کاهش سردرد می‌شوند. از طرف دیگر ممکن است این داروها با بلوک گیرنده‌های پورینی هم موجب کاهش سردرد شوند. وازوپرسین، سوماترپیتان و ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone) هم در درمان این نوع سردرد استفاده شده‌اند (۴-۶). با استفاده از روش‌هایی نیز از بروز PDPH می‌توان کاست که از آن جمله می‌توان به تزریق مداوم ضددردها از طریق کاتتر نخاعی و نیز نگهداری کاتتر در محل (Insitue) برای مدت ۱۲ تا ۲۰ ساعت اشاره کرد (۷و۸).

یکی دیگر از راه‌های جلوگیری از سردرد پس از سوراخ شدن سخت‌شامه؛ استفاده از سوزن‌های کوچک‌تر (شماره ۲۵ یا کمتر) و یا استفاده از سوزن‌های نوک‌مدادی است. به نظر می‌رسد که کاهش قطر سوزن مهم‌ترین عامل انفرادی در کاهش این نوع سردرد باشد. استراحت در بستر، استفاده از ضددردها و تجویز داخل‌رگی مایعات از راه‌های دیگر درمان

است. در درمان سردردهای ملایم‌تر معمولاً کاهش فعالیت، استفاده از ضددردها و متیل‌گزانترین‌ها موثر است. در صورت وقوع سردردهای شدید ناتوان‌کننده، استفاده هم‌زمان از متیل‌گزانترین‌ها و استفاده از تزریق خون فرد به فضای اپیدورال خط اول درمان است. استفاده از این روش یکی از مؤثرترین راه‌های درمان سردرد پس از سوراخ کردن سخت شامه است (۹و۱۰). درمان دارویی روشی کمتر تهاجمی است. استفاده از تزریق داخل‌اپی‌دورال مرفین نیز برای درمان این سردرد به کار رفته است (۱). تزریق اپی‌دورال نورمال سالین ۰/۹ درصد یا دکستران هم وقتی که استفاده از تزریق خون به فضای اپیدورال موفقیت‌آمیز نبوده یا قدغن باشد؛ به کار می‌رود (۱۰). تجویز داخل‌رگی تیپراید که آنتاگونیست دوپامین بوده و عملکرد ضدپسیکوز نیز دارد؛ باعث کاهش مشخص بروز سردرد در مقایسه با گروه دریافت‌کننده پلاسبو می‌گردد (۱۱). به تازگی اثربخشی تزریق تئوفیلین داخل‌وریدی در کاهش شدت PDPH و همچنین تاثیر احتمالی تجویز داخل‌وریدی کافئین در پیشگیری از PDPH مطرح شده است (۱۲و۱۳). در مطالعات به تاثیر درمان پس از وقوع سردرد اشاره شده است. این مطالعه به منظور تعیین اثر تک دوز آمینوفیلین داخل‌وریدی در پیشگیری از سردرد بعد از سوراخ شدن سخت شامه در بیماران تحت بی‌حسی نخاعی برای سزارین انتخابی انجام شد.

روش بررسی

در این کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی، ۱۲۰ بیمار تحت سزارین انتخابی با بی‌حسی نخاعی در بیمارستان شهیدمطهری مرودشت طی سال ۱۳۸۷ مطالعه شدند. پس از اخذ رضایت از بیماران، بی‌حسی نخاعی صورت گرفت. بیماران که با یک بار تلاش، موفق به بی‌حسی نخاعی در آنان شدیم در مطالعه وارد شدند. بیماران براساس روش نمونه‌گیری بلوکی به دو گروه ۶۰ نفری تقسیم شدند. محدوده سنی در هر دو گروه ۳۶-۱۸ سال بود. بیماران با سابقه سردرد، مشکلات روانی، کم‌رود، مسمومیت حاملگی (اکلامپسی و پره‌اکلامپسی)، اختلالات انعقادی، سابقه تشنج، افراد با سابقه قلبی بی‌حسی نخاعی، بیماران با سابقه مصرف سیگار یا مواد مخدر از مطالعه حذف شدند. اطلاعات این مطالعه در مرکز

۱۹ بیمار (۳۱ درصد) دچار سردرد شدند. این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/001$). وجود سردرد در ۴۸ ساعت پس از عمل در این دو گروه نیز به ترتیب ۳ مورد (۵ درصد) و ۱۴ مورد (۲۳/۳ درصد) بود ($P < 0/004$) (جدول ۲).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سن، قد و وزن بیماران دو گروه مداخله و دارونما

متغیر	انحراف معیار میانگین	مداخله (۶۰ نفر)	دارونما (۶۰ نفر)
سن (سال)	۲۶/۱±۴/۵	۲۶/۴±۵/۳	
قد (سانتی متر)	۱۶۴/۳±۸/۲	۱۵۸/۳±۸/۷	
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۸±۱۱/۹	۷۰/۶±۱۳/۸	

جدول ۲: فراوانی بروز سردرد طی ساعات ۱، ۴ و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از عمل در دو گروه مداخله و دارونما

زمان پس از عمل	گروه	مداخله (تعداد درصد)	دارونما (تعداد درصد)	ارزش P
۱ ساعت	۱ (۱/۶)	۰ (۰)	۰/۵	
۴ ساعت	۲ (۳/۲)	۰ (۰)	۰/۲۴۸	
۲۴ ساعت	۳ (۵)	۱۹ (۳۱/۷)	< ۰/۰۰۱	
۴۸ ساعت	۳ (۵)	۱۴ (۲۳/۳)	۰/۰۰۴	

بحث

این مطالعه نشان داد که تزریق داخل وریدی آمینوفیلین به میزان ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در بیماران سزارین انتخابی تحت عمل بی حسی نخاعی باعث کاهش معنی داری سردرد می گردد. در مطالعه Schwalbe تاثیر استفاده از تئوفیلین در درمان و نه پیشگیری از سردرد پس از سوراخ شدگی سخت شامه مشخص گردید (۱۴). در مطالعه Yücel اثر مثبت تئوفیلین بر کاهش مشخص سردرد گزارش شد. در این مطالعه استفاده از تئوفیلین خوراکی در یازده بیمار که پس از سوراخ شدن سخت شامه دچار سردرد مشخص شده بودند؛ باعث کاهش واضح این سردرد در شش نفر از این بیماران در مقایسه با پنج بیمار دیگر که پلاسبو گرفته بودند؛ شد (۱۲). مطالعات دیگر که با استفاده از تزریق خون و کافئین بنزوات سدیم انجام شده است. در مطالعه Scavone از تزریق خون فرد به ناحیه اپیدورال به منظور پیشگیری از وقوع PDPH استفاده شد که باعث کاهش سردرد نگردید؛ اما سبب کاهش مدت زمان سردرد شد (۱۵). در مطالعه دیگری استفاده از ۵۰۰ میلی گرم کافئین بنزوات سدیم به صورت درون رگی

ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) وارد گردید.

در همه بیماران برای انجام بی حسی نخاعی از سوزن شماره ۲۳ استفاده گردید. محل انجام بی حسی فضای بین مهره‌ای L3-L4 انتخاب گردید. پس از آماده سازی محل انجام بی حسی و بعد از تزریق ۲ سی سی لیدوکائین ۲ درصد به عنوان بی حسی موضعی، با ۵۵ میلی گرم لیدوکائین ۵ درصد به همراه ۱۰ میلی گرم مپریدین بی حسی نخاعی انجام شد و پس از تثبیت بی حسی در حدود سطح حسی T4، عمل سزارین انجام گردید. پس از تولد نوزاد و کلامپ کردن عروق جفت به بیماران گروه مداخله ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن آمینوفیلین داخل وریدی به آهستگی همراه با پایش قلبی تزریق شد. علت آهستگی تزریق و پایش قلبی، احتمال ایجاد آریتمی قلبی در هنگام تزریق این دارو بود. در گروه دوم به جای دارو از نرمال سالین به عنوان دارونما استفاده شد. در صورت بروز فشارخون سیستولی کمتر از ۹۰ mmHg در هر گروه، از تجویز ۵ میلی گرم افدرین داخل وریدی به منظور رفع مشکل استفاده شد. در هر گروه، بیماران تا ۲۴ ساعت پس از عمل راه نرفتند و در حال استراحت قرار گرفتند. پس از اتمام ۲۴ ساعت اقدام به خروج از تخت و راه رفتن نمودند. از آزمودنی‌ها در مورد وجود سردرد طی زمان‌های یک، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از اتمام عمل پرسش به عمل آمد. فرد پرسشگر از نوع مداخله اطلاعی نداشت و برای بررسی وجود سردرد در بیماران مذکور آموزش دیده بود. کلیه متغیرها در دو گروه با استفاده از نرم افزار SPSS-11.5 و آزمون آماری کای اسکور و تست دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۶۰ بیمار در گروه مداخله و ۶۰ بیمار در گروه دارونما مورد مطالعه قرار گرفتند. مشخصات جمعیت شناختی بیماران در جدول شماره یک آمده است. در ساعت ۱ و ۴ پس از عمل به ترتیب یک مورد و دو مورد سردرد در گروه مداخله گزارش شد و هیچ کدام از بیماران گروه دارونما دچار سردرد نشدند و از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه یافت نشد. از نظر آماری در ۲۴ ساعت پس از عمل ۳ بیمار (۵ درصد) و در گروه مداخله

شدت PDPH گردید و پیشنهاد استفاده از تتوفیلین قبل از انجام بی‌حسی نخاعی در بیماران با سابقه قبلی PDPH مطرح شد (۱۳).

در مطالعه حاضر بروز سردرد در گروه مداخله به طور مشخص کمتر از بروز آن در گروه دارونما بود و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار و نشان‌دهنده مفید بودن استفاده پیشگیرانه از متیل‌گزانترین‌ها با هدف کاهش بروز سردرد پس از سوراخ‌شدگی سخت شامه بود.

برخی محدودیت‌های این مطالعه بایستی مدنظر قرار گیرد. گرچه متوسط سن بیماران در دو گروه نزدیک به هم بود؛ ولی متوسط قد بیماران در گروه مورد یا کنترل حدود ۷ سانتی‌متر بیش از گروه دوم بود. همچنین متوسط وزن در گروه اول بیش از ۵ کیلوگرم از گروه دوم بالاتر بود. گرچه جمع‌آوری داده‌ها توسط پرستار آموزش دیده غیرمطلع از نوع مداخله انجام پذیرفت؛ ولی نباید از نظر دور داشت که انجام کلیه مراحل مطالعه توسط پژوهشگر مطلع از کل پژوهش می‌توانست احتمال سوگیری جانب‌دارانه را مطرح کند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که استفاده از آمینوفیلین داخل وریدی به میزان ۱/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در بی‌حسی نخاعی، سردرد را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کاردان‌های محترم بیهوشی، اتاق عمل و کارکنان بخش جراحی بیمارستان شهیدمطهری مرودشت و نیز از مرکز مشاوره تحقیقات دانشکده پزشکی شیراز به خاطر همکاری صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth*. 2003 Nov;91(5):718-29.
- Ronald DM. *Millers Anesthesia*. 6th. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005;pp: 2316-8.
- Janssens E, Aerssens P, Alliet P, Gillis P, Raes M. Post-dural puncture headaches in children. A literature review. *Eur J Pediatr*. 2003 Mar; 162(3):117-21.
- Kuczkowski KM. Post-dural puncture headache in the obstetric patient: an old problem. New solutions. *Minerva Anesthesiol*. 2004 Dec;70(12):823-30.

باعث بهبود سردرد در ۸۵ درصد از بیماران گردید. در حالی که تنها ۱۴۵ از افراد دریافت‌کننده دارونما بهبود پیدا یافتند (۱۶). نتایج حاصله از مطالعه Hakim نشان داد که تجویز داروی مترژین خوراکی با دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۴۸ ساعت در ۲۵ بیمار مبتلا به PDPH سبب بهبود سردرد در ۲۴ نفر از آنان شد و تنها یک نفر به تزریق خون به فضای اپیدورال نیاز داشت (۱۷). مطالعه Halker نیز تاثیر تجویز کافئین درون‌رگی در پیشگیری از PDPH را نشان داد؛ اگرچه در آن مطالعه حجم نمونه کم بود (۱۸). در مطالعه Janssens شدت سردرد بلافاصله پس از دریافت دارو، ۴ و ۲۴ ساعت بعد از پانکچر لومبار براساس معیار سنجش بصری درد (Visual analogue pain scale) در دو گروه دریافت‌کننده کافئین و دارونما با هم مقایسه شدند که نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار از نظر شدت سردرد در این دو گروه بود و مشخص گردید که استفاده از کافئین خوراکی باعث بهبود PDPH هرچند به طور موقت می‌گردد (۳). Blaha نشان داد که کافئین موجب کاهش جریان خون مغزی شده و می‌توان از آن در مواردی که برخی بیماران دچار اتساع عروق مغزی مرضی شده‌اند؛ استفاده نمود (۱۹). مطالعات انجام شده در خصوص استفاده از آمینوفیلین درون‌رگی به مقدار ۶-۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به فواصل ۲۰ دقیقه‌ای یا تجویز تتوفیلین خوراکی با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم هر ۸-۶ ساعت، تا ۹۰ درصد در درمان این نوع سردرد موثر بوده است (۲۰ و ۲۱). این مطالعات مؤید تاثیر مشتقات متیل‌گزانترین‌ها در کاهش شدت سردرد ناشی از بی‌حسی نخاعی می‌باشد. در مطالعه Ufuk Ergün تزریق داخل وریدی تتوفیلین موجب کاهش

- Kshatri AM, Foster PA. Adrenocorticotrophic hormone infusion as a novel treatment for postdural puncture headache. *Reg Anesth*. 1997 Sep-Oct;22(5):432-4.
- Frank RL. Lumbar puncture and post-dural puncture headaches: implications for the emergency physician. *J Emerg Med*. 2008 Aug;35(2):149-57.
- Kuczkowski KM, Benumof JL. Decrease in the incidence of post-dural puncture headache: maintaining CSF volume. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Jan;47(1):98-100.
- Hall JM, Hinchliffe D, Levy DM. Prolonged intrathecal catheterisation after inadvertent dural taps in labour. *Anaesthesia*. 1999 Jun;54(6):611-2.

9. Shear T, Ahmed SU. Epidural blood patch for chronic daily headache with postural component: a case report and the review of published cases. *Pain Physician*. 2008 Jan;11(1):77-80.
10. Choi A, Laurito CE, Cunningham FE. Pharmacologic management of postdural puncture headache. *Ann Pharmacother*. 1996 Jul-Aug;30(7-8):831-9.
11. Roux FX, Mallet A, Meresse S. [Prevention of headache following lumbar puncture. A controlled double blind trial of the effectiveness of intravenous tiapride]. *Sem Hop*. 1983 Feb; 59(5):319-21. [Article in French]
12. Yücel A, Ozyalçın S, Talu GK, Yücel EC, Erdine S. Intravenous administration of caffeine sodium benzoate for postdural puncture headache. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Jan-Feb;24(1):51-4.
13. Ergün U, Say B, Ozer G, Tunc T, Sen M, Tüfekcioglu S, et al. Intravenous theophylline decreases post-dural puncture headaches. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008 Oct; 15(10):1102-4.
14. Schwalbe SS, Schiffmiller MW, Marx GF. Theophylline for Post-Dural Puncture Headache. *Anesthesiology*. 1991 Sep; 75(3): A1082. [Abstract]
15. Scavone BM, Wong CA, Sullivan JT, Yaghmour E, Sherwani SS, McCarthy RJ. Efficacy of a prophylactic epidural blood patch in preventing post dural puncture headache in parturients after inadvertent dural puncture. *Anesthesiology*. 2004 Dec;101(6):1422-7.
16. [no authors listed] Prevention is key but an epidural blood patch is standard treatment in postdural puncture headache. *Drugs and Therapy Perspectives*. 2001; 17(5): 12-15.
17. Hakim S, Khan RM, Maroof M, Usmani H, Huda W, Jafri F. Methylergonovine maleate (methergine) relieves postdural puncture headache in obstetric patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jan;84(1):100.
18. Halker RB, Demaerschalk BM, Wellik KE, Wingerchuk DM, Rubin DI, Crum BA, et al. Caffeine for the prevention and treatment of postdural puncture headache: debunking the myth. *Neurologist*. 2007 Sep;13(5):323-7.
19. Blaha M, Benes V, Douville CM, Newell DW. The effect of caffeine on dilated cerebral circulation and on diagnostic CO2 reactivity testing. *J Clin Neurosci*. 2007 May;14(5):464-7.
20. Hess JH. Postdural puncture headache: a literature review. *AANA J*. 1991 Dec;59(6):549-55.
21. Neal JM. Management of postdural puncture headache. *Anesthesiol Clin North Am*. 1992; 10(1): pp 163-178.